

**VOLNEI CORAL**

**CC 290**

**HIPERTERMIA MALIGNA: REVISÃO DA  
LITERATURA E RELATO DE CASO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina para a  
Conclusão no Curso de Graduação em  
Medicina**

**FLORIANÓPOLIS**

**1998**

**VOLNEI CORAL**

**HIPERTERMIA MALIGNA: REVISÃO DA  
LITERATURA E RELATO DE CASO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina para a  
Conclusão no Curso de Graduação em  
Medicina**

**Presidente do Colegiado do Curso de Graduação a Medicina: Dr. Edson José Cardoso**  
**Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina Simões de Almeida**

**FLORIANÓPOLIS**

**1998**

Coral, Volnei. *Hipertermia Maligna: Revisão de Literatura, e relato de caso.*  
Florianópolis, 1998.

40 p.

Trabalho de conclusão em Curso de Graduação em Medicina ,  
Universidade Federal de Santa Catarina

1. Hipertermia 2. Anestésicos halogenados e bloqueadores  
neuromusculares. 3. Dantrolene sódico. 4. Anestesistas.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha mãe pela palavra amiga, pela força do conselho que me orientou e fez continuar e atingir mais este degrau da minha jornada. A meu pai, que não está mais entre nós, pela força e exemplo que me serve de guia.

Obrigado em especial à minha esposa, que com paciência e perseverança soube, juntamente com meus dois filhos, suportar a saudade e a dor dos momentos mais difíceis de nossas vidas.

Agradeço a orientadora deste trabalho de conclusão, pela dedicação e compreensão dos meus limites, sendo sua sabedoria e competência ensinou-me uma grande lição; a orientação bem dirigida faz-se necessário para traçar os rumos de uma conquista.

Aos meus amigos, colegas do curso, me ampararam com a palavra amiga e apoio.

Obrigado todo especial ao nosso Pai Celestial que me deu força, saúde, garra e determinação para concretizar este objetivo.

## ÍNDICE

1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	3
3. Método .....	4
4. Revisão de literatura .....	5
4.1. Histórico e Conceito.....	5
4.2. Incidência.....	6
4.3. Etiologia.....	7
4.4. Fisiopatologia.....	9
4.5. Diagnóstico clínico.....	12
4.6. Diagnóstico Laboratorial e por imagem.....	17
Teste de contração muscular.....	17
Testes de genética molecular .....	20
Testes com plaquetas, leucócitos e hemácias.....	20
Ressonância Magnética espectroscópica.....	21
4.7 Diagnóstico Diferencial.....	21
4.8 Associação com outras doenças .....	22
4.9.Tratamento.....	23
Fase aguda.....	23
Fase tardia.....	24
Prevenção.....	24
5. Hipertermia Maligna em Santa Catarina e no Brasil.....	26
6. Caso clínico.....	30
Discussão .....	32
7. Conclusão.....	33
8. Referências.....	34
9. Resumo.....	37
10.Summary.....	39

## 1. INTRODUÇÃO

A Hipertermia Maligna é uma doença autossômica dominante potencialmente letal que se manifesta habitualmente durante a anestesia geral.

Os sinais clínicos comumente observados são a febre de caráter súbito e intenso, rigidez muscular, alteração da frequência e do ritmo cardíaco, taquipnéia, cianose, instabilidade hemodinâmica, manifestações secundárias a um estado de hipermetabolismo

É reconhecido que se, um paciente com crise de Hipertermia Maligna não é precocemente tratado, a síndrome se torna irreversível<sup>1</sup>. Assim o reconhecimento precoce dos sinais clínicos permite ao médico a instituição imediata do tratamento e conseqüentemente, a contribuição para a menor mortalidade. Com o advento do dantrolene sódico, a partir da década de 70 houve um decréscimo da mortalidade para 7%. Esse valor nos anos 20 era próximo a 90%, diminuindo para 70 a 60% nos anos 60, a medida que houve melhor compreensão da doença<sup>2</sup>.

Além da crise poder aparecer durante a anestesia geral, pode ser igualmente desencadeada por agentes não anestésicos, tais como exercícios físicos e principalmente o estresse.

O diagnóstico definitivo é realizado em laboratório com um fragmento muscular na presença de cafeína e/ou halotano<sup>3</sup> e mais recentemente a análise

do cromossomo 17 e 19<sup>4,5</sup>. Assim, na grande maioria dos casos, as manifestações clínicas antecedem o diagnóstico definitivo. Os pacientes susceptíveis ficam então expostos a situações ou a fármacos que, uma vez que desencadeiam a crise, podem levá-los ao óbito<sup>2</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

Este trabalho tem por objetivos:

1. A revisão da literatura sobre o assunto;
2. Avaliação percentual dos casos de Hipertermia Maligna registrados em Santa Catarina a partir do cadastro no Programa de Hipertermia Maligna - HU/UFSC;
3. Descrição de um caso clínico, como ilustração, onde se mostra medidas e condutas indicadas a um paciente susceptível à Hipertermia Maligna.



### **3. MÉTODO**

Levantamento bibliográfico de 1970 a 1998, avaliando os tópicos pertinentes a essa doença, enfatizando a gravidade e a alta mortalidade se não diagnosticada e tratada adequadamente.

Apresentação dos percentuais dos resultados de biópsias musculares para o teste de contratura muscular “in vitro” em 95 pacientes, no período compreendido entre março de 1993 a março de 1998 junto ao Centro de Biópsias Musculares - Laboratório de Clínica e Farmacologia Básica - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1. Histórico e conceito**

Já no início do século, veterinários descreveram que, sob certas circunstâncias, porcos da raça Landrace e Pietrain, desenvolviam sinais antes do abate, situação que tornava o carne imprópria para a fabricação de linguiças.

A Hipertermia Maligna foi reconhecida formalmente em 1960, pelos médicos australianos Denborough e Richard Lovell<sup>6</sup>. Eles descreveram um caso de um jovem que manifestara um profundo pavor frente a uma operação a que ia ser submetido, fundamentado na incidência de morte de seus parentes, por razões inexplicadas, durante procedimentos anestésicos. Após 15 minutos de anestesia geral com halotano, o paciente apresentou palidez, cianose e hipotensão arterial. A cirurgia foi abreviada e a anestesia interrompida. Empreenderam-se medidas para a sustentação das funções vitais e o paciente sobreviveu<sup>6</sup>. Pouco depois, anesthesiologistas no Canadá e na Região Central dos Estados Unidos, informaram que haviam enfrentado problemas semelhantes.

A medida que as descrições dessas séries de casos foram sendo publicadas, os anesthesiologistas rapidamente se conscientizaram da gravidade da Hipertemia Maligna, considerada o pesadelo de anesthesiologistas e cirurgiões<sup>7</sup>.

Embora a identificação e o tratamento precoce foram importantes para a redução da mortalidade e das seqüelas graves provocadas pela Hipertermia Maligna, só se começou a assistir ao declínio da mortalidade após a introdução do dantrolene sódico na prática clínica em 1970<sup>6</sup>.

A Hipertermia Maligna é uma desordem farmacogenética autossômica dominante, que cursa com distúrbios no metabolismo da musculatura esquelética. A síndrome é comumente desencadeada pela exposição a anestésicos halogenados e a bloqueadores neuromusculares despolarizantes utilizados em anestesia clínica: halotano, enflurano, sevoflurano, desflurano e a succinilcolina. Trata-se de um estado hipercatabólico secundário a um aumento na concentração de íons cálcio livre no mioplasma<sup>7,8,9</sup>. Apresenta quadro clínico exuberante, caracterizado pelo rápido aumento da temperatura corporal (em média 1°C a cada 5 minutos) chegando facilmente a valores superiores à 40°C<sup>7,10</sup>.

#### **4.2. Incidência**

A incidência varia de 1:10.000 anestésias em crianças e de 1:50.000 e de 1:100:000 anestésias em adultos<sup>10</sup>.

No que concerne a idade, a doença acomete todas as faixas etárias, desde recém-nascidos até pacientes idosos. A média de ocorrência está em torno dos 18 anos, sendo que a maioria se trata de crianças.

Os homens são mais acometidos do que as mulheres, e a mortalidade igualmente prevalece no sexo masculino. A raça caucasiana responde por aproximadamente 68% dos casos já registrados desde 1940, seguidos dos asiáticos e negros. Se analisados os índices de mortalidade, os caucasianos somam um percentual de 30%, isto é, apresentam uma probabilidade menor de sobrevivência quando acometidos pela crise<sup>2</sup>.

A incidência da doença, é igualmente maior (30%) em pacientes com anormalidades músculo-esqueléticas. Dentre elas cita-se a Síndrome de Duchenne, a Síndrome de King-Denborough e a Miotonia Congênita.

A mortalidade é menor nos casos registrados nos Estados Unidos se comparada a países não americanos<sup>2</sup>.

A ocorrência da Hipertermia Maligna é maior em pacientes que se submetem a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, seguida de cirurgias sobre a boca, o nariz e a faringe<sup>2</sup>.

A presença de história familiar de acidentes anestésicos é positiva em aproximadamente 25% dos casos<sup>1</sup>. A ausência de complicações anestésicas prévias não exclui a possibilidade de se desenvolver a doença em outras ocasiões. Assim, 17% de crianças e 24% dos adultos que já haviam sido submetidos a cirurgias prévias sem complicações apresentaram a síndrome<sup>2</sup>.

A descrição do maior número de ocorrências da Hipertermia Maligna situa-se na década de 70 e 80, com uma posterior queda a partir dos anos 90<sup>1</sup>.

Com a instituição do tratamento com dantrolene sódico, cerca de 77 a 90% dos pacientes sobrevivem após a crise<sup>2</sup>.

#### **4.3.Etiologia**

No início do século, foram publicados casos de pacientes de uma mesma família que foram a óbito durante anestésias gerais. Nesse tempo, a causa foi atribuída a uma "susceptibilidade hereditária" ao clorofórmio <sup>11</sup>.

Quando Denborough e Lovell descreveram pela primeira vez a Hipertermia Maligna em 1960, tinham poucas informações acerca da etiologia, mas caracterizaram que tal doença era uma desordem farmacogenética<sup>6</sup>. Essa doença guarda uma similaridade com a Hipertermia Maligna observada em suínos da raça Landrace e Pietrain. Nesses animais a doença é de caráter

recessivo e está associada a um defeito no gene que codifica o receptor rianodina (RYR1). O resultado desta mutação no receptor que regula o cálcio é a alteração do metabolismo muscular. A mutação ocorrida origina-se na troca do aminoácido cisteína pela arginina no sítio 615 da cadeia polipeptídica<sup>8</sup>.

Além da alteração no metabolismo intracelular do cálcio, outras estruturas da célula muscular apresentam-se alteradas. O sarcolema responde anormalmente a estímulos, isto é, o limiar de excitabilidade é menor nos pacientes susceptíveis. A tradução é que uma despolarização em menor grau produz uma contração muscular. A fosfolipase A<sub>2</sub>, presente na mitocôndria, causa a liberação de ácidos graxos que por sua vez inibem a função do retículo sarcoplasmático. Assim como se sabe que a Hipertermia Maligna é um distúrbio do metabolismo do cálcio, é difícil estabelecer se o defeito é primariamente do cálcio ou da fosfolipase <sup>12</sup>.

Indubitavelmente o retículo sarcoplasmático é a principal organela intracelular implicada na gênese da Hipertermia Maligna. Essa estrutura alterada não controla adequadamente os níveis de cálcio ionizado. Há dois mecanismos de aumento de permeabilidade ao cálcio. O primeiro está relacionado a onda de despolarização do sarcolema, que se transmite aos túbulos transversos e ao retículo sarcoplasmático. O segundo diz respeito a entrada de cálcio na célula pela despolarização, que a princípio é insuficiente para uma contração muscular. No entanto essa pequena concentração suscita um aumento de permeabilidade no retículo sarcoplasmático nos pacientes susceptíveis<sup>12</sup>.

Durante a crise, a combinação de elevada temperatura, acidose e distúrbios eletrolíticos conduz a falência das organelas intracelulares. Como consequência não há armazenamento de energia, e a perda da função do sarcolema com aumento da permeabilidade, resulta em destruição celular. Além das alterações intracelulares, é preciso valorizar os efeitos do sistema

nervoso simpático. A liberação de catecolaminas contribui sinergicamente com a contração muscular, acelerando e intensificando o processo contrátil.

As interpretações mais recentes indicam que a Hipertermia Maligna pode ser consequência a alterações em mais de um gene, e que pode variar entre transmissão recessiva até dominante. Parece improvável que a Hipertermia Maligna seja causada por uma única alteração enzimática, a exemplo de que ocorre com a Síndrome de McArdle ou a fenilcetonúria<sup>1</sup>

#### **4.4. Fisiopatologia**

- A fisiologia normal da contração muscular<sup>13</sup>.

No músculo esquelético, a contração é precedida de um estímulo elétrico. O estímulo libera um neurotransmissor, a acetilcolina, secretada no terminal nervoso. Este mediador atravessa a fenda sináptica e ocupa o receptor pentamérico da placa motora, permitindo o influxo de grande número de moléculas de sódio e com isso há despolarização celular.

A fibra muscular é composta por miofibrilas, que estão presentes no sarcoplasma, a exemplo da mioglobina, glicogênio, ATP, fosfocreatina e enzimas glicolíticas.

Uma fibrila é composta por actina e miosina que formam o que se denomina o sarcômero, ou seja, a estrutura anátomo funcional da célula muscular. A miosina é uma estrutura composta por meromiosina leve e pesada, que se liga a actina. A meromiosina pesada contém enzimas que controlam a liberação de energia ATP-ADP quando se liga a actina.

A actina é uma molécula helicoidal, com duas proteínas associadas, a tropomiosina e a troponina.

A base da contração muscular é o movimento entre a actina e a miosina. A chave para essa ligação é o cálcio do mioplasma. O estímulo nervoso despolariza o sarcolema e a onda de despolarização caminha para o interior do túbulos T, que nada mais são do que invaginações da própria membrana basal para dentro do sarcoplasma. Esses túbulos envolvem o sarcômero. Com a despolarização do túbulos T há facilitação da liberação do cálcio.

Em repouso a tropomiosina I é ligada a actina. O contato entre a miosina e actina ocorre onde há tropomiosina. O cálcio liberado no sarcoplasma liga-se a troponina C e há alteração do complexo troponina-tropomiosina, que resulta em movimento lateral da tropomiosina, até aparecer, no filamento de actina, os locais de ligação entre a actina e miosina. Há formação de pontos de ligação entre a actina e miosina e a contração muscular com requerimento de energia.

O relaxamento muscular é iniciado pela absorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, um processo que requer ATP. Os íons cálcio são bombeados para o retículo sarcoplasmático. O suplemento energético, que provém do ATP é insuficiente para a contração muscular. Há outros reservatórios quais sejam: a fosfocreatina, a mioquinase e a glicose..A maior fonte de energia do corpo é a glicose muscular, presente sob forma de glicogênio e é quatro vezes maior do que o glicogênio hepático). O músculo não tem glicose-6-fosfatase, assim o glicogênio muscular não contribui para a concentração sanguínea de glicose.

O glicogênio é metabolizado para piruvato, que no Ciclo de Krebs forma ATP. Em situação onde há excesso de demanda, por exemplo, na contração muscular severa, a velocidade de glicólise supera o suprimento de oxigênio, e o piruvato é convertido em lactato que difunde-se para a circulação. A enzima que quebra o glicogênio é a fosforilase. Sua ação é estimulada pela presença de adrenalina e cálcio.(Figura 1)

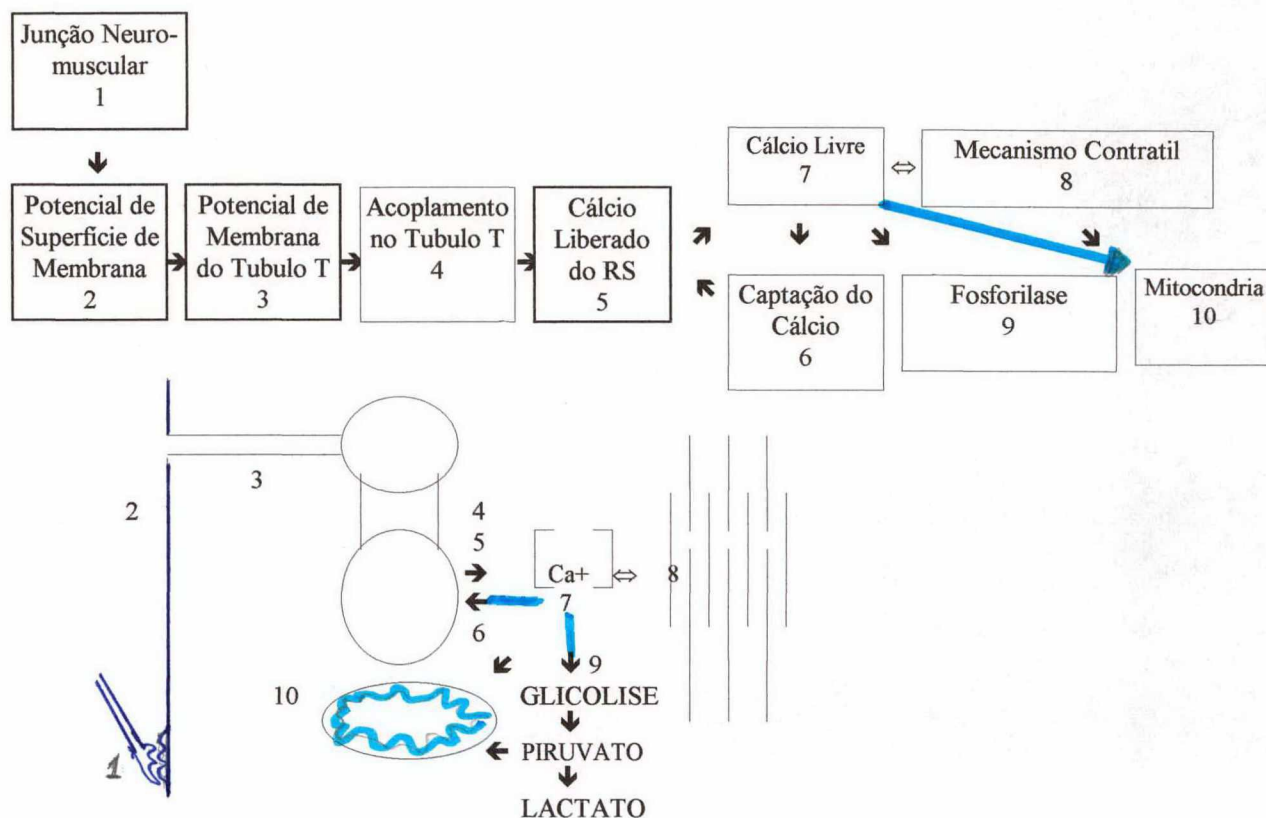


Figura 1. Passos sequenciais do mecanismo de excitação e contração muscular<sup>14</sup>

- A fisiopatologia da Hipertermia Maligna :

O cálcio é o principal regulador da contração muscular, e se ele existe em concentrações anormais no sarcoplasma por defeito do seu receptor, todo o processo contrátil estará alterado. O aumento do cálcio mioplasmático acarreta um estado de contração permanente, que por sua vez, determina uma atividade catabólica na célula muscular. Haverá aumento do gás carbônico, do ácido láctico, do fosfato e da produção de calor, distúrbios intracelulares que repercutirão em manifestações extracelulares. O processo hipermetabólico será fonte de hipercarbia, acidose metabólica, hiperfosfatemia e febre até que o cálcio intracelular elevado possa ser recaptado pelo retículo sarcoplasmático, permitindo o desligamento entre a actina e a miosina para as posições relaxadas<sup>15</sup>.



Com a técnica de clonagem, autores determinaram que o defeito em humanos está localizado na região q13.1 do cromossomo 19<sup>8,16</sup>. Um segundo locus para a hipertermia maligna foi sugerido no cromossomo 17, alterando a estrutura e função da subunidade alfa do canal de sódio muscular<sup>17,18</sup>.

A irreversibilidade do quadro de Hipertermia Maligna, que é difícil de se determinar mesmo em modelo experimental, está relacionado ao ponto onde a concentração de ATP no músculo diminui para a metade dos valores basais, traduzindo uma pequena capacidade energética celular. Nessa situação outras reações de vital importância ocorrem, tais como a destruição da membrana mitocondrial e o drástico aumento da permeabilidade do sarcolema. A perda da integridade celular leva a perda de moléculas e proteínas como a mioglobina. É preciso enfatizar que a disfunção da membrana muscular ocorre pela insuficiente quantidade de energia (ATP e outros trifosfatos) gerada na célula, que é essencial para o funcionamento dos processos enzimáticos de regeneração da membrana<sup>1</sup>.

#### **4.5. Diagnóstico clínico**

O estabelecimento do diagnóstico de uma crise de Hipertermia Maligna é fundamental para se instituir rapidamente o tratamento, visto que, a evolução está diretamente relacionada a precocidade das medidas terapêuticas<sup>1</sup>.

O diagnóstico da crise é basicamente clínico. Os exames laboratoriais são úteis na avaliação das complicações e da resposta ao tratamento da crise.

A história pessoal e familiar de complicações ligadas à anestesia é um dado importante a ser considerado, já que não há uma característica patognomônica da doença<sup>15</sup>.

Pode-se citar algumas condições clínicas que os pacientes susceptíveis freqüentemente apresentam na história<sup>15</sup>.

- a) Ptose palpebral e estrabismo
- b) Cifose ou lordose lombar
- c) Pé torto congênito
- d) Hérnias (inguinal, hiato, umbilical)
- e) Hipermotilidade articular com luxação repetidas
- f) Escápula alada
- g) Criptorquidia
- h) Cálculos de cálcio no ureter e na vesícula biliar
- i) Doenças da medula espinhal
- j) Distrofia muscular de Duchenne
- k) Dentes malformados e mal dispostos
- l) Câimbras musculares

As principais manifestações clínicas da crise são<sup>1,19,20</sup>:

- a) Alteração miocárdica, usualmente manifestada por disritmias;
- b) Aumento da fração expirada de gás carbônico
- c) Marcada rigidez muscular
- d) Temperatura corporal elevada(acima de 41°C)
- e) Acidose metabólica e respiratória, freqüentemente com déficit de base maior que 10 mmol
- f) Marcada hipercalemia
- g) Aumento da concentração sérica de creatinoquinase (CPK) acima de 20.000 UI litros/L e mioglobínúria.

A frequência das manifestações clínicas segundo Britt e cols<sup>9</sup> está listada no Quadro I.

**QUADRO I - Frequência das manifestações clínicas iniciais de Hipertermia Maligna -: Britt e cols<sup>9</sup>**

Taquicardia	96,0%
Rigidez Muscular	88,6%
Taquipnéia	85,0%
Acidose	71,1%
Hipertermia	30,0%

A taquicardia era até bem pouco tempo, o sinal precoce mais consistente da Síndrome de Hipertermia Maligna como resposta à acidose metabólica e ao aumento das catecolaminas circulantes. Com o advento dos analisadores de gás carbônico (capnógrafos), o sinal mais precoce observável é a elevação da tensão de CO<sub>2</sub> expirado que seria representado clinicamente pela taquipnéia.

Podem surgir igualmente taquiarritmias, especialmente de origem ventricular, extrassístoles e bigeminismos. Com a evolução da crise, poderá sobrevir a fibrilação ventricular ou falência do miocárdio<sup>7,15</sup>.

A rigidez muscular é pois, o mais típico sinal de Hipertermia Maligna, podendo ocorrer tardiamente ou, como é mais comum, imediatamente após o contato com o agente desencadeante. O espasmo de masseter pode ser o primeiro indício de uma rigidez generalizada<sup>7</sup>

A temperatura elevada é um fenômeno tardio em relação à taquicardia. A elevação de temperatura de 1°C a cada 5 minutos, ou temperaturas de até 46°C não são fenômenos raros. Há uma correlação positiva significativa entre a temperatura máxima atingida e a mortalidade<sup>15,21</sup>.

A Hipertermia Maligna sem febre significativa pode ocorrer em razão da profunda sensibilidade ao agente desencadeante. Um ataque rápido de acidose severa acompanha de falência circulatória aguda, com a perda de calor maior que a produção pode ocorrer em crianças<sup>22</sup>.

O aumento no metabolismo muscular traduz uma tentativa da fibra de produzir ATP, em velocidade suficiente para compensar a hidrólise dessa fonte energética no processo de contração muscular. No pico da crise, ocorre um aumento de 300% no consumo de oxigênio<sup>1</sup>. A maciça circulação de catecolaminas também contribui para a febre, pela intensa vasoconstrição periférica que dificulta a perda de calor <sup>15</sup>

Os gases arteriais e o pH apresentam-se alterados, podendo-se verificar uma tensão de oxigênio arterial menor que 90 mmHg apesar de se estabelecer uma ventilação adequada. A tensão de CO<sub>2</sub> arterial está elevada, variando de 47 a 179 mmHg. Os valores de pH variam de 7,32 a 6,60 e estão diretamente relacionados com a precocidade do tratamento<sup>21</sup>. Associa-se também ao distúrbio eletrolítico e ácido básico, defeitos de coagulação(coagulopatia de consumo) e deterioração neurológica<sup>21</sup>

A medida que o ATP torna-se escasso, a função dos sistemas de transporte de íons do sarcolema cessa. As grandes transferências iônicas no interior das células musculares provocam edema acentuado e rompimento da membrana celular. O potássio, o fosfato e o magnésio, como também as mioglobinas escapam para o líquido extra celular seguindo um gradiente de concentração<sup>21</sup>. A rabdomiólise aumenta a taxa sanguínea de mioglobina propiciando a mioglobinúria que pode levar a um quadro de oligúria e falência renal aguda.

No que concerne aos resultados laboratoriais e preciso enfatizar que algumas situações não relacionadas à Hipertermia Maligna também cursam com aumento de creatinoquinase. São elas o hipotireoidismo, a esquizofrenia paranoíde, a lesão neurológica recente, o traumatismo dos músculos esqueléticos, o alcoolismo crônico, as injeções intramusculares e os exercícios violentos.

Especialistas no assunto<sup>23</sup> construíram uma escala clínica que atribui pontos a uma variedade de fatores, visando quantificar a probabilidade da ocorrência da susceptibilidade à Hipertermia Maligna(Quadro II)

## QUADRO II : Indicadores de Hipertermia Maligna. (Larach e cols<sup>23</sup>)

PROCESSO	INDICADOR	PONTOS
Rigidez	Generalizada (exceto tremores)	15 ou
	Espasmo de masseter após succinilcolina	15
Destruição Muscular	CPK > 20.000 UI com succinilcolina	15 ou
	CPK > 10.000 UI sem succinilcolina	15 ou
	Urina cor de coca-cola	10 ou
	Mioglobinúria > 60mcg/L	5 ou
	Mioglobinemia > 170 mcg/L	5 ou
	Potassemia	3
Acidose Respiratória	PETCO <sub>2</sub> > 50mmHg em ventilação controlada	15 ou
	PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação controlada	15 ou
	PETCO <sub>2</sub> > 65 mmHg em ventilação espontânea	15 ou
	PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação espontânea	15 ou
	Hipercarbia (inapropriada)	15 ou
	Taquipnéia (inapropriada)	10
Acidose Metabólica	BEa além de -8 mEq/L	10
Acidemia	pHa < 7,25	10
T > 38,8 °C (inapropriada)		
Hipertermia	Elevação rápida da temperatura (inapropriada)	15 ou
	T > 38,8 °C (inapropriada)	10
Ritmo Cardíaco	Taquicardia sinusal (inapropriada)	3 ou
	Taquicardia ou fibrilação ventricular	3
Dantrolene e Acidose	(Respiratória ou Metabólica) reversão rápida	5

## Susceptibilidade à Hipertermia Maligna

INDICADORES	PONTOS
Antecedentes familiares de primeiro grau; antecedente em outro familiar que não de primeiro grau	15 ou 5
Antecedente em familiar e pessoal, exceto CK elevada em repouso	10
CK elevada em repouso	10

## Estimativa de Probabilidade

(Não somar pontos de indicadores de um mesmo processo. Considerar a pontuação máxima de cada processo)

PONTUAÇÃO	RISCO DE HM	PROBABILIDADE
0	1	Quase impossível
3 a 9	2	Improvável
10 a 19	3	Algo menos que provável
20 a 34	4	Algo mais que provável
35 a 49	5	Bastante provável
50 ou +	6	Quase certo

Como a crise é habitualmente desencadeada durante uma anestesia geral, uma série de trabalhos analisaram os fatores que podem influenciar essa ocorrência.

A contração do masseter é uma reação normal após a injeção de succinilcolina. Porém o espasmo parece ser uma situação anormal, e guarda estreita relação com o aparecimento de Hipertermia Maligna<sup>3</sup>. Assim, O'Flynn e cols<sup>24</sup> realizaram biópsias musculares em crianças que apresentaram esse sinal após a injeção de succinilcolina, um bloqueador neuromuscular utilizado em anestesia. O exame foi positivo para a Hipertermia Maligna em 59% dos pacientes. Desses, 12% haviam desenvolvido a crise durante a anestesia, sem haver no entanto nenhum caso fatal. Por esse motivo, muitos anestesiológicos na presença de espasmo de masseter após uso de succinilcolina, ou interromper o ato anestésico ou optam pelo uso de drogas ditas "não desencadeantes" da crise.

Atualmente o diagnóstico definitivo é dado pelo teste de biópsia muscular na presença de halotano e cafeína<sup>7</sup>.

#### **4.6 Diagnóstico laboratorial e por imagens**

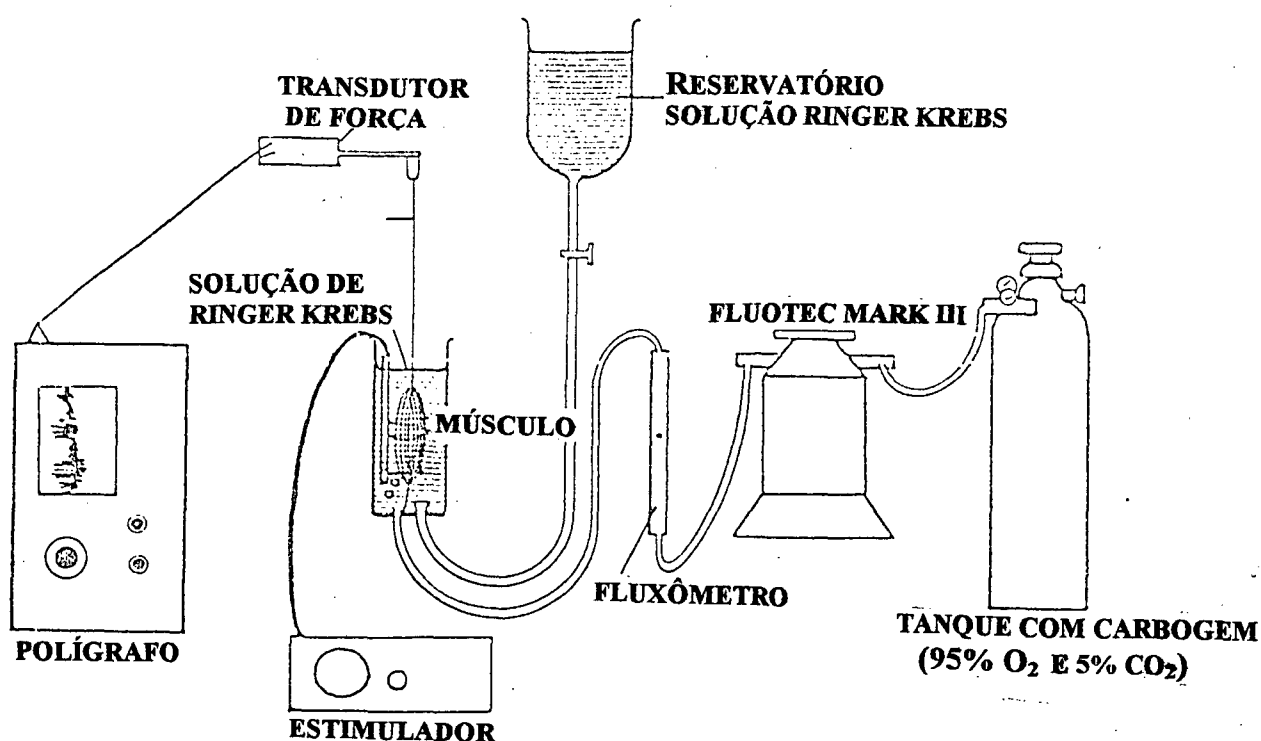
##### **Teste de contração muscular**

A resposta muscular contrátil à exposição em crescentes concentrações de cafeína e halotano é o teste padrão adotado internacionalmente para o diagnóstico de Hipertermia Maligna. Os centros de biópsia da América do Norte e da Europa elaboraram protocolos específicos para a realização destes testes. No Centro de Biópsia da Universidade Federal do Rio de Janeiro é adotado o protocolo norte – americano<sup>25</sup>.

Os locais preferenciais para a biópsia são os músculos vasto lateral da coxa e o reto abdominal. Evita-se realizar a biópsia em crianças com peso

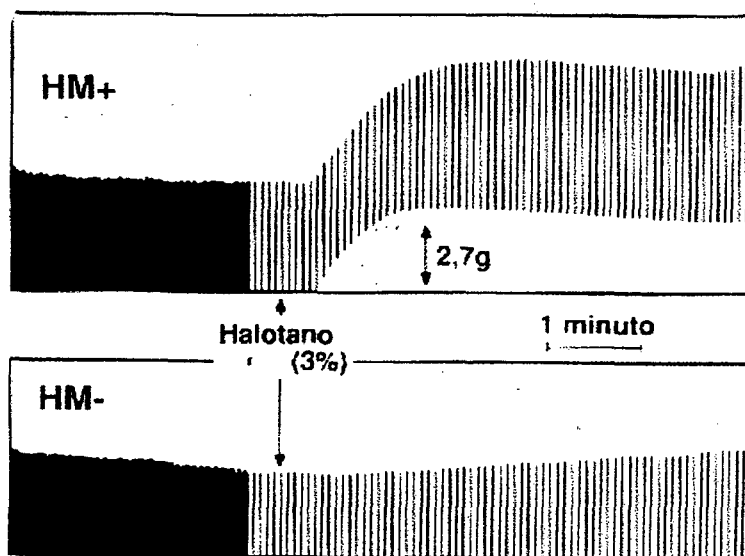
inferior a 20kg e nos três meses seguintes a uma crise de Hipertermia Maligna, quando ainda pode ser encontrado lesão muscular residual. Também indica-se postergar o exame em pacientes sob tratamento com dantrolene sódico ou com bloqueadores de canais de cálcio.

O teste deve ser realizado na primeiras 5 horas após a colheita do retalho muscular<sup>25</sup>. O procedimento é realizado sob anestesia geral ou regional, desde que evitados os agentes desencadeantes, sempre com a disponibilidade do dantrolene sódico. São tomados os cuidados cirúrgicos necessários para manter a viabilidade do tecido retirado. O músculo é mantido em solução carbogenada de Krebs - Ringer, enquanto os fascículos são dissecados. O músculo é posteriormente imerso em banho contendo a mesma solução mantida a 37°C. O material é submetido a um tensão padrão de 1 a 2 gramas e estimulado por eletrodo de platina, na frequência de 0,1 a 0,2 Hz por pulso com duração de 1 a 5 milissegundos em voltagem supra-máxima (10% da necessária para produzir contratura máxima). A resposta contrátil a cada estímulo é amplificada e registrada em papel. ( Figura 2)



**Figura 2. Método experimental para avaliar tensão isométrica isolada na contratura muscular (Britt<sup>15</sup>)**

O músculo preparado é exposto a concentrações crescentes de cafeína (0,5mM, 1mM, 2mM, 4mM e 32mM) ou halotano a 3%. A resposta positiva ao halotano é definida como contração acima de 0,2 a 0,7 grama durante 10 minutos. (Figura 3)



**Figura 3.**

Um aparelho eletrônico registra a taxa e a tensão com que o músculo se contrai após exposição ao halotano e à cafeína. O diagrama superior indica que o músculo que está sendo testado desenvolveu 2,7 gramas de tensão pouco depois de se ter introduzido halotano a 3% na câmara onde está a amostra. Este paciente é considerado positivo em termos de susceptibilidade à HM. No caso do paciente cujo teste muscular está representado no diagrama inferior, o resultado é negativo, pois o músculo não reagiu ao ser banhado com halotano a 3%. Rosenberg<sup>11</sup>

O valor exato da resposta depende do padrão estabelecido em cada laboratório, tomados a partir de 30 controles normais. A positividade à cafeína é definida por qualquer das seguintes respostas:

- O desenvolvimento de tensão igual ou superior a 0,2 grama aos 2mM,
- Uma concentração específica de cafeína menor que 4mM,
- O desenvolvimento de tensão acima de 7% dos valores basais aos 2mM.

É ainda considerada uma opção a associação halotano 1% e cafeína 1mM, que determina nos susceptíveis contração acima de 1 g.

Face a respostas consideradas equívocas, os pacientes são clinicamente considerados como susceptíveis e assim tratados<sup>25</sup>.



O teste por biópsia muscular tem sensibilidade próxima a 100% e resultados falso positivos entre 15 e 20%<sup>25</sup>.

### **Técnicas de genética molecular**

O diagnóstico laboratorial da Hipertermia Maligna é invasivo. Assim pesquisadores vêm desenvolvendo outras formas de diagnóstico, e entre elas figura a técnica de análise de “ linkage” utilizada para localizar os genes responsáveis por essa síndrome <sup>16,26</sup>. Assim, essas técnicas de genética molecular localizaram o defeito que causa a Hipertermia Maligna no cromossomo 19 <sup>16,26</sup>. Nessa região estão codificados os receptores de rianodina (RYDR) e outros genes. Esse receptor de rianodina regula o movimento do cálcio e está localizado entre os túbulos em T e o retículo sarcoplasmático dos músculos esqueléticos.

### **Testes com plaquetas, leucócitos e hemácias**

Estão baseados no fato que na Hipertermia Maligna existe um defeito na membrana celular<sup>15,27</sup>. Esse teste, que foi desenvolvido no Canadá<sup>15</sup> pressupõe a injeção de material conhecido como Quin-2. É um derivado quinolínico com propriedades fluorescentes. Dentro da célula liga-se quase que exclusivamente ao cálcio, formando um composto fluorescente que pode ser lido por um espectroscópio. Em pacientes normais a adição de halotano não produz um aumento do cálcio mioplasmático. Nos pacientes susceptíveis essa concentração aumenta significativamente<sup>15</sup>.

É interessante salientar que interpretações dos resultados podem estar alterados na presença de doenças que cursam com alterações nas membranas celulares, tais como a Síndrome de Duchenne e a Síndrome de Chediak-Higashi<sup>27</sup>.

## **Ressonância Magnética Espectroscópica**

A ressonância magnética com a radionucleotídeo fósforo  $-31 \text{ } ^{31} \text{P}$  avalia a atividade muscular em repouso, exercício e em fase de recuperação, com o objetivo de caracterizar anormalidades metabólicas <sup>28</sup>. Trata-se de um método recente que necessita de maiores estudos para avaliar sua significância.

### **4.7 Diagnóstico diferencial**

As manifestações clínicas e laboratoriais da Hipertermia Maligna são inespecíficas e ocorrem em incidência variável. Taquicardia, taquipnéia, hipercarbia, acidose respiratória e metabólica, rigidez de masseter, rigidez muscular generalizada, mioglobínúria, rabdomiolise, disritmias cardíacas, cianose, má-perfusão periférica, hiperpotassemia, diaforese, elevação da temperatura, instabilidade hemodinâmica e alteração da coagulação confundem-se com diversas situações clínicas<sup>23,29</sup>.

Além da Hipertermia Maligna, diversas situações resultam em elevação da fração expirada de  $\text{CO}_2$ . Dentre elas as que cursam com hipermetabolismo e febre e hipoventilação (depressão respiratória por anestesia profunda em ventilação espontânea, disfunção do ventilador ou válvulas unidirecionais, vazamentos ou obstruções no circuito de ventilação, balonete do tubo traqueal não insuflado, intubação endobrônquica acidental, broncoespasmo, secreções ou sangue obstruindo a árvore respiratória, edema pulmonar, redução da expansão pulmonar por diminuição da complacência pulmonar, coleções pleurais gasosas ou líquidas, aumento do tono muscular do abdome ou compressão por afastadores<sup>25</sup>.

A elevação de temperatura pode também resultar de calor ambiente ou de sistemas de aquecimento mal ajustados, tireotoxicose, feocromocitoma, osteogênese imperfeita, infecção, reação pirogênica, lesão hipotalâmica e Síndrome Neuroléptica Maligna, reação à drogas, como anfetaminas, inibidores da monoamino-oxidase, atropina, glicopirrolato, cocaína, droperidol, metoclopramida, cetamina <sup>25</sup>

A definição clínica imprecisa da Hipertermia Maligna dificulta a estimativa de risco de susceptibilidade, isto é, a probabilidade de que a exposição de determinado indivíduo a agente anestésico venha a desencadear uma crise de Hipertermia Maligna<sup>25</sup>.

#### **4.8 Associação da hipertermia Maligna com outras doenças**

Das doenças descritas a que parece estar mais associada é a Doença dos Núcleos Centrais<sup>29</sup>. Trata-se de uma miopatia com manifestações variáveis, de podendo ocorrer desde pacientes assintomáticos até aqueles com fraquezas musculares intensas. A biópsias musculares nesse grupo de pacientes costuma ser positiva para a Hipertermia Maligna e por isso, todo o paciente com essa entidade patológica deve ser considerado como tendo um potencial risco para a doença.

A Distrofia Muscular de Duchenne, uma doença ligada ao cromossomo X, é a miopatia mais comum em crianças. O risco de associação com Hipertermia Maligna não está totalmente esclarecido.

Ainda pode-se citar a osteogênese imperfeita<sup>30</sup> e a Síndrome Neuroléptica Maligna. Essa última incide em cerca de 1,5% dos pacientes tratados com fenotiazídicos, butirofenonas e sais de lítio e em parkinsonianos após a interrupção da administração de levodopa. Caracteriza-se por febre, rigidez muscular, taquicardia, acidose e hipertensão arterial. Diferentemente da

Hipertermia Maligna, nessa doença do Sistema Nervoso Central, o acometimento muscular esquelético é secundário<sup>31</sup>.

## 4.9 Tratamento

### Fase aguda:

- a) Interrupção imediata da inalação de anestésicos voláteis e/ou o uso de succinilcolina.
- b) Hiperventilação com oxigênio puro (não há necessidade de troca do circuito ou sistema de absorção de CO<sub>2</sub>).
- c) Dantrolene sódico: injeções intravenosas de 2mg.kg<sup>-1</sup>, repetidas até o completo controle das manifestações. Ainda que doses maiores sejam eventualmente necessárias, o controle das crises de Hipertermia Maligna é obtido na maioria dos casos com dose total inferior a 10mg.kg.<sup>-1</sup>  
Diluir cada frasco/ampola, que contem 20mg e 3 gramas de manitol em 60ml de água estéril.
- d) Bicarbonato de sódio intravenoso, conforme os valores séricos de pH(em geral, 1 a 2 mEq/kg).
- e) Resfriamento ativo: lavagem gástrica, vesical, retal e de cavidades (peritoneal ou torácica) eventualmente abertas, com NaCl 0,9% gelado, uso de colchão térmico e aplicação de gelo na superfície corporal.
- f) Tratamento das disritmias cardíacas (geralmente controladas com o tratamento da hiperpotassemia e da acidemia). Entre os anti-arrítmicos, não usar bloqueadores de canais de cálcio.
- g) Tratamento da hiperpotassemia: hiperventilação, bicarbonato de sódio, solução polarizante (0,15U de insulina simples/kg em 1ml.kg<sup>-1</sup> de glicose 50%). Cloreto de cálcio intravenoso, 2 a 5 mg.kg<sup>-1</sup>(disritmias graves).

h) Manter diurese acima de  $2\text{ml.kg}^{-1}\text{hora}^{-1}$

**Fase Tardia:**

a) Face o risco de recidiva, é conveniente deixar o paciente em observação em Unidade de Tratamento Intensivo durante pelo menos 24 horas.

b) Dantrolene intravenoso  $1\text{mg.Kg}^{-1}$  cada 6 horas, durante 48 horas.

c) Controle a cada 6 horas da temperatura, dos níveis sanguíneos de creatinofosfoquinase, de potássio, de cálcio, de mioglobina sérica e urinária. Igualmente importante a realização de gasimetria arterial e do coagulograma.

d) Orientação do paciente e familiares acerca da doença. As Informações acerca da doença devem ser oferecidas por escrito. É imperioso estimular a transmissão do conhecimento sobre a doença entre os familiares dos afetados. Nas recomendações não há elementos que justifiquem restrição da atividade física, mesmo que o exercício seja realizado em clima quente. Os raros casos de morte em tais situações não foram definitivamente associados a manifestações de Hipertermia Maligna. Tais esclarecimentos são fundamentais, para evitar mudanças dos hábitos e limitações desnecessárias.

**Prevenção do desencadear da crise em pacientes susceptíveis ou potencialmente suceptíveis:**

a) Evitar exposição a agentes desencadeantes. Resíduos de anestésicos voláteis podem desencadear crise de Hipertermia Maligna. Assim, recomenda-se evitar um circuito de ventilação previamente usado com halogenados.

b) Monitoração da temperatura central e do  $\text{CO}_2$  expirado (capnografia).

c) Garantir disponibilidade imediata na sala cirúrgica de dantrolene sódico.

d) Observação em sala de recuperação pós anestésica durante pelo menos 3 horas.

e)Uso de anestésicos e agentes considerados “seguros” no que concerne à Hipertermia Maligna.

Anestésicos e agentes relacionados de uso corrente e que são considerados “seguros” no que concerne à Hipertermia Maligna:

- Inalatórios - óxido nitroso
- Intravenosos - opióides, droperidol, diazepam, midazolam, etomidato, cetamina, propofol.
- Bloqueadores neuromusculares - pancurônio, atracúrio, vecurônio, pipecurônio, mivacúrio, doxacúrio.
- Anestésicos locais - amidas e ésteres.
- Outros - atropina, glicopirrolato, anticolinesterásicos, catecolaminas, digitálicos, cálcio.

## **5. HIPERTERMIA MALIGNA EM SANTA CATARINA E NO BRASIL**

A biópsia deve ser indicada em todos os pacientes acometidos por episódios de Hipertermia maligna e naqueles em que a injeção de succinilcolina determinou rigidez muscular generalizada. Devem ser igualmente submetidos a biópsias musculares os irmãos e filhos dos susceptíveis<sup>25</sup>.

No programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário-UFSC, instituído à partir 1993, estão incluídos 37 pacientes, em que foram avaliados a história clínica e encaminhados para se submeterem a biópsia muscular diagnóstica junto à Universidade Federal do Rio de Janeiro. Na maioria, o motivo da indicação desse exame foi a história familiar sugestiva em parentes de 1º e 2º graus devido a episódios de reações adversas durante a anestesia.

A história familiar auxilia na indicação de quais dos genitores do paciente que devem ser investigados inicialmente. A partir do resultado da investigação dos pais estabelece-se qual o ramo da família que deve ser estudado<sup>25</sup>.

O Centro de Biópsia Musculares da Universidade Federal do Rio de Janeiro recebeu um total de 95 pacientes de várias partes do País. A distribuição por regiões, bem como os resultados dos exames estão demonstrados na Figura 4

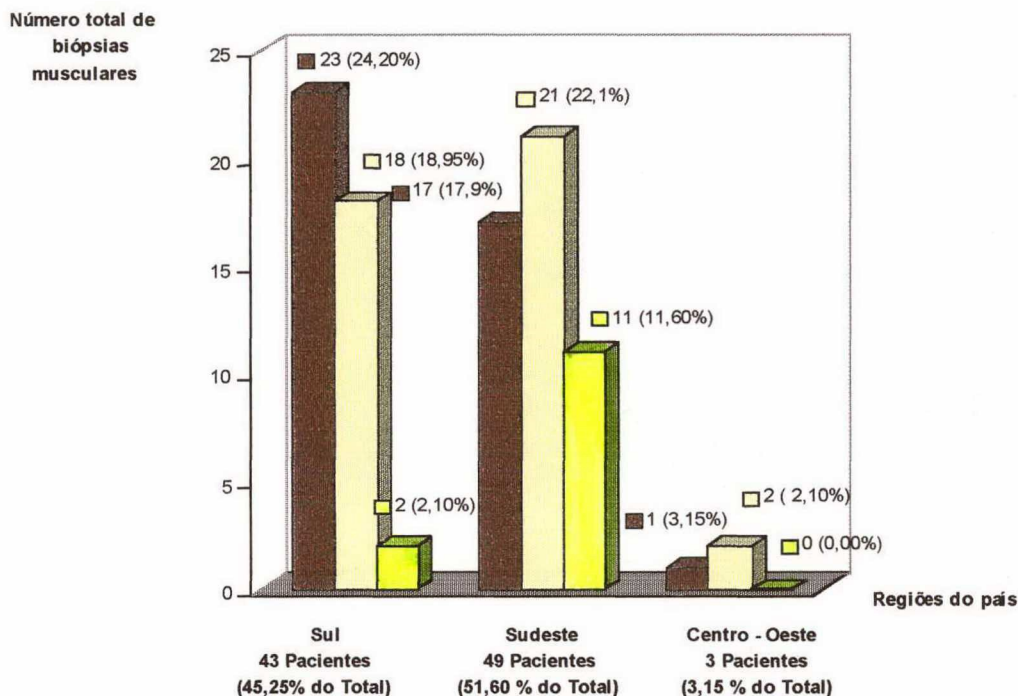
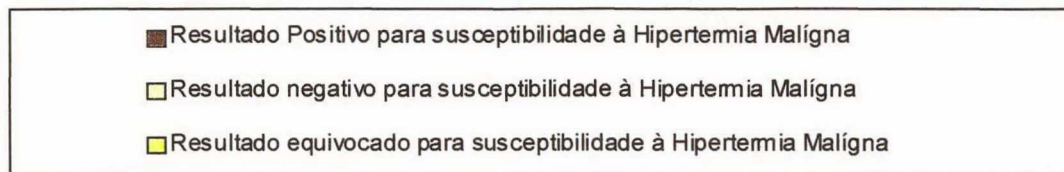


Figura 4. Gráfico Referente aos resultados de 95 biópsias junto ao Centro de Biópsias - UFRJ, por região do país no período entre 1993 - 1998.

(Programa de Hipertermia Maligna – Universidade Federal do Rio de Janeiro-Brasil)

Registrou-se positividade ao teste com halotano e cafeína em 43,15%. A resposta foi negativa ao teste em 43,15% e duvidosa 13,70% dos casos. As características demográficas e os resultados distribuídos por regiões brasileiras figuram no quadro III.



**Quadro III. Comparação percentual de resultados nos exames por biópsia muscular para a susceptibilidade à Hipertermia Maligna em 95 pacientes procedentes de 8 estados brasileiros que se submeteram ao teste diagnóstico junto ao Centro de Biópsias no Rio de Janeiro no período entre 1993 à 1998(Programa de Hipertermia Maligna da Universidade Federal do Rio de Janeiro)**

Estados Brasileiros	Sexo		Resultado do Exame por Biópsia Muscular			TOTAL
	Masculino	Feminino	Positivo	Negativo	Equivocado*	
Santa Catarina	21(22,10%)	16(16,80%)	20(21,05%)	16(16,80%)	1(1,05%)	37(38,90%)
Rio de Janeiro	16(16,80%)	14(14,70%)	8 ( 8,40%)	14(14,70%)	8(8,40%)	30(31,50%)
São Paulo	8( 8,40%)	8( 8,40%)	6( 6,30%)	7( 7,35%)	3( 3,15%)	16(16,80%)
Rio Grande do Sul	4( 4,20%)	1( 1,05%)	3( 3,15%)	2( 2,10%)	-----	5( 5,25%)
Espírito Santo	2( 2,10%)	1( 1,05%)	3( 3,15%)	-----	-----	3( 3,15%)
Mato Grosso do Sul	2( 2,10%)	-----	-----	2( 2,10%)	-----	2( 2,10%)
Paraná	-----	1( 1,05%)	-----	-----	1( 1,05%)	1(1,05%)
Distrito Federal	-----	1( 1,05%)	1( 1,05%)	-----	-----	1( 1,05%)
TOTAL	53(55,80%)	42(44,20%)	41(43,15%)	41(43,15%)	13(13,70%)	95(100,0%)

\*Segundo a Associação Americana de Hipertermia Maligna (MHAUS), considera o exame com resultado Equivocado para a susceptibilidade à Hipertermia como POSITIVO<sup>11</sup>

De Santa Catarina foram encaminhados 37 pacientes que apresentaram positividade em 54% dos casos. Em apenas 1 pacientes o teste foi considerado equivocado. (Figura 5)

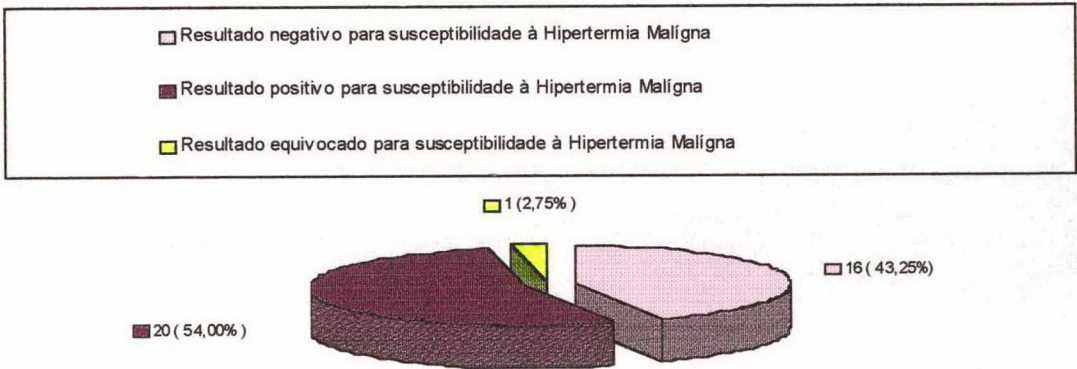


Figura 5 Resultados de 37 biópsias musculares (38.90% do total (95)) em pacientes de Santa Catarina encaminhados para o Centro de Biópsias - UFRJ, No período entre 1993 - 1998

(Programa de Hipertermia Maligna- Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina)

A figura 6 demonstra uma comparação entre resultados brasileiros com alemães<sup>32</sup>

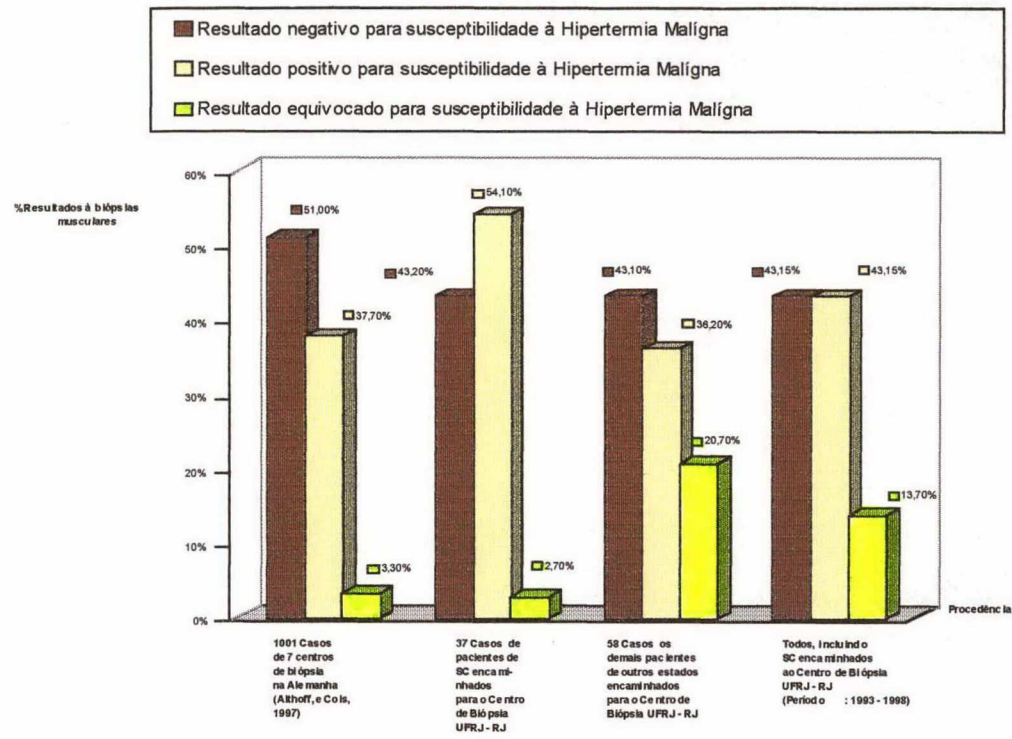


Figura 6 Comparação estatística (percentuais) entre resultados obtidos para biópsia muscular avaliando a susceptibilidade à Hipertermia maligna em 7 centros de biópsia na Alemanha com o Centro de Biópsia no Rio de Janeiro, Brasil

(Programa de Hipertermia Maligna da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Hospital Universitário /Santa Catarina – Brasil) e (Olthoff et al <sup>32</sup>).

## **6. CASO CLÍNICO DE HIPERTERMIA MALIGNA (Ocorrido no Hospital Universitário em 1994)**

Paciente F.G. 15 anos, masculino, branco, agricultor, natural e procedente de São Bonifácio.

Como queixa principal relatava dor abdominal há 4 dias, acompanhada de vômitos e anorexia e ao exame físico apresentava Blumberg positivo.

Na história pregressa não relacionava qualquer doença de interesse.

Pelo quadro clínico apresentado, foi diagnosticado apendicite aguda onde foi internado para submeter-se à laparotomia.

Foi optado em se fazer uma anestesia geral inalatória. Como o paciente estava levemente ictérico, escolheu-se para manutenção o isoflurano e óxido nitroso e oxigênio a 50%. Após uma dose de atracúrio de 15mg foi administrado fentanil, tiopental 300 mg e succinicolina 70mg. Como o paciente não apresentou um bom relaxamento da musculatura mandibular, no momento da entubação traqueal repetiu-se mais 30mg de succinilcolina e procedeu-se a entubação.

Em torno de 10 minutos do início da anestesia, observou-se que o paciente estava com febre e foi administrado dipirona.

Após apendicectomia, em torno de 30-40 minutos de anestesia, foi registrado um aumento do ETCO<sub>2</sub> para 70mmHg. Imediatamente foi trocado o circuito anestésico para um sistema de Bain, e suspensa toda a administração de anestésicos e administrou-se O<sub>2</sub> a 100%. A frequência cardíaca aumentou até atingir 160 bpm em ritmo sinusal.

A temperatura atingiu 39,7°C. Iniciou-se a irrigação da cavidade peritoneal com soro fisiológico gelado e gelo até a temperatura baixar para 38°C.

Procedeu-se a injeção de dantrolene sódico percebendo melhora significativa do quadro clínico.

Após ter decorrido aproximadamente 1 hora do início do quadro clínico, os exames laboratoriais mostraram: hipercapnia arterial (48 mmHg) e hiperóxia. CPK = 198 Unidades, cálcio = 9,2 mEq/L, magnésio = 1,8 mEq/L, potássio = 4,1 mEq/L, sódio = 140 mEq/L e mioglobínúria foi negativa

Após a operação o paciente foi encaminhado a UTI para observação e acompanhamento. Nos dias seguintes à operação, o paciente evoluiu favoravelmente sem nenhuma intercorrência de nota.

Após 9 meses da intercorrência, o paciente e seus pais submeteram-se ao teste de biópsia muscular para diagnóstico definitivo de susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Os resultados das biópsias foram:

Paciente = Positivo para a susceptibilidade

Pai = Positivo para a susceptibilidade

Mãe = Negativo para a susceptibilidade .

**Discussão do caso clínico:**

O paciente em questão não apresentava história pessoal ou familiar de acidentes anestésicos. No exame físico igualmente não foi observado nenhuma anomalia músculo-esquelética.

O primeiro sinal observado foi uma hipertonia mandibular, que foi inicialmente atribuída a dose insuficiente de succinilcolina. No entanto esse fato não impediu a intubação traqueal.

Aos 10 minutos do início do procedimento foi registrada febre que foi atribuída ao processo inflamatório abdominal, motivo da sua cirurgia.

O marcante sinal de alerta foi o aumento da fração expirada de CO<sub>2</sub> que precede o aparecimento da hipertermia. Seguem-se uma taquicardia intensa e a febre. As medidas como a hiperventilação com oxigênio a 100% com um sistema sem reabsorvedor alcalino, a injeção de dantrolene e as manobras de resfriamento garantiram a interrupção da evolução da síndrome.

Ao transcorrer uma hora do desencadeamento da crise os valores gasimétricos e eletrólitos já se mostravam com valores aceitáveis. O diagnóstico definitivo foi estabelecido com a biópsia muscular, com teste de contratura na presença de halotano e cafeína.

## 7. CONCLUSÃO

O trabalho mostra a importância do conhecimento da doença que ainda causa alta mortalidade.

O melhor entendimento da etiologia e da fisiopatologia auxilia na detecção da anormalidade e na interrupção da crise uma vez desencadeada. O reconhecimento precoce dos sinais clínicos, habitualmente manifestados durante uma anestesia geral, garante a instituição imediata do tratamento, fundamental para evitar-se o êxito letal.

O diagnóstico definitivo, por biópsia muscular deve ser realizado nos casos suspeitos, bem como nos familiares direto desses pacientes.

A detecção de um alto percentual de casos em Santa Catarina se comparado ao restante do País, alerta para a possibilidade da ocorrência da Síndrome em nosso meio.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Heffron JJA. Malignant Hyperthermia: biochemical aspects of the acute episode. *Br J Anaesth* 1988; 60:274-278.
2. Strazis KP and Fox AW. Malignant Hyperthermia. A review of published cases. *Anesth Analg* 1993; 77: 297-304.
3. Larach MG. Should we use biopsy to diagnose Malignant Hyperthermia susceptibility? *Anesthesiology* 1993;79:1-4
4. Iaizzo PA, Wedel DJ, Gallagher WJ. In vitro contracture testing for determination of susceptibility to Malignant Hyperthermia: a methodologic update. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:998-1004.
5. McCarthy TV, Healy SJM, Heffron JJA, Lehane M, Denfel T, Hermann F et al. Localization of the Malignant Hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q.12-13.2. *Nature* 1990; 343:562-564.
6. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1962; 34:395-396
7. Teixeira VC. Hipertermia Maligna: um dos percalços de cirurgiões e anestesistas. *Rev. Bras. Cir.* 1996; 86(5): 243-250.
8. MacLennan DH, Duff C, Zorgato F, Fujii J, Phillips M, Britt BA. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to Malignant Hyperthermia. *Nature* 1990; 343:559-561.

9. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaest Soc* 1970; 17:293-315.
10. Hackl W, Mauritz W, Schemper M, Winkler M, Sporn P, Steinbereinthner K. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility: statistical evaluation of clinical signs. *Br J Anaest* 1990; 64:425-429.
11. Rosemberg H. Para a compreensão da hipertermia maligna. *Malignant Hyperthermia Association of the United State(MHAUS)*. 1992; 23p
12. Gronert GA, Mott J, Lee J. Aetiology of Malignant Hyperthermia. *Br J Anesth* 1988; 60:253-267.
13. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Humana*. 6ª ed. Rio de Janeiro Ed.Guanabara Koogan; 1998
14. Harrison GG. Dantrolene – dynamics and kinetics. *Br J Anaest* 1988; 60:279-286.
15. Britt BA. Malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J*.1985; 32:666-678.
16. Wallace AJ, Wooldridge W, Kingston HM et al. Malignant Hyperthermia - a large kindred linked to the RYR1 gene. *Anesthesia* 1996. 51:16-23.
- 17 Levitt RC, Nouri N, Jedlicka AE et al .Evidence for genetic heterogeneity in Malignant Hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1991; 11:543-547
- 18 Olckers A, Meyers DA, Meyers S et al. Adult muscle sodium channel alfa candidate for Malignant Hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1992; 14:829-831.
19. Ellis FR, Halsall PJ Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant Hyperthermia during anaesthesia in 402 probands. *Anaesthesia* 1990; 45:838-841.
20. Rosemberg H. Clinical presentations of Malignant Hyperthermia. *Br J Anesth* 1988; 60:268-273.
21. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: Aetiology unknow ! *Can. Anaest Soc* 1970; 17:316-330.



22. Gronert GA. Malignant Hyperthermia. *Anaesthesiology* 1980; 53:395-423.
23. Larach MG, Localio AR, Allen GC et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesthesiology* 1994; 80:771-779.
24. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H et al. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients – An update on management and diagnosis. *Anesthesiology*. 1994; 80:1228-1233.
25. Amaral JLG. Hipertermia Maligna. *Compacta-Anestesiologia - Dor e Terapia Intensiva* 1997; 2:01-16.
26. Levitt RC, Meyers D, Fletcher JE et al. Molecular genetics and Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology* 1991; 75:01-03
27. Ohnishi ST, Katagi H, Ohnishi T. Detection of Malignant Hyperthermia susceptibility using a spin label technique on red blood cells. *Br J Anaesth* 1988;61:565-568.
28. Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Rodet L <sup>31</sup>Phosphorus magnetic resonance spectroscopy characterization of muscular metabolic anomalies in patients with malignant hyperthermia. Application to diagnosis. *Anesthesiology* 1998; 88:96-107.
29. Brownell AKW. Malignant hyperthermia. Association with other diseases. *Br J Anaesth* 1988; 60:303-308.
30. Rampton AJ, Kelly DA, Shanahan EC et al. Occurrence of malignant hyperpyrexia in patient with osteogenesis imperfecta. *Br J Anaesth* 1984; 56:1443-1446.
31. Guze MD and Baxter LR. Neuroleptic Malignant Syndrome. *New Engl J Med* 1985; 313:163-166
32. Olthoff D, Deutrich C, Meinecke CD. Diagnosis a disposition for Malignant Hyperthermia – an update review based on 1001 studies. *Anaesthesiol Reanim* 1997; 22:32-40.

## 9. RESUMO

A Hipertermia Maligna é um distúrbio genético em que a exposição a agentes desencadeantes como anestésicos halogenados e bloqueadores neuromusculares despolarizantes, induze a uma contração muscular mantida, secundária a um aumento significativo da cálcio no mioplasma. O processo é caracterizado por um estado de súbito e intenso hipermetabolismo, com aumento da produção de calor e grande consumo de oxigênio.

A anomalia parece estar relacionada a mutações genéticas no receptor que regula a concentração do cálcio na célula muscular, chamado de rianodina. Essa codificação modificada foi mapeada no cromossomo 19.

O diagnóstico da crise de Hipertermia Maligna é clínico e está fundamentado na presença de súbito e intenso aumento da temperatura corporal, severos distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-base, entidades que, se não tratadas em tempo hábil, conduzem o paciente ao êxito letal.

Dentre as medidas terapêuticas incluem-se a oxigenação com uma fração inspirada de 1 e a administração de dantrolene sódico, medidas de resfriamento e correção dos desvios ácido-básicos.

O diagnóstico definitivo é realizado com teste de contratura muscular “in vitro”, na presença de halotano e/ou cafeína.

O diagnóstico diferencial inclui as situações de hipermetabolismo(tireotoxicose, feocromocitoma, infecção, reação à drogas, Síndrome Neuroléptica Maligna) e fatores secundários a inadequada ventilação(edema pulmonar, broncoespasmo, obstrução respiratória, falhas no circuito de anestesia).

Os pacientes de Santa Catarina que foram encaminhados para a realização do diagnóstico definitivo mostraram uma positividade de 54%.

O caso clínico relatado diz respeito a um jovem de 15 anos que desenvolveu uma crise de Hipertermia Maligna, sem história pregressa sugestiva da doença e sem sinais de distúrbios neuromusculares. A característica marcante foi a rigidez muscular, a hipercapnia e a febre. A descrição aponta que a Hipertermia Maligna uma vez diagnosticada e tratada adequadamente, as chances de sobrevida são maiores.

## 10. SUMMARY

Malignant Hyperthermia is a disturbance in which exposure to triggering agents as halogenated anesthetics and depolarizing neuromuscular blocking agents, induce to a maintained muscular contraction, secondary to a significant increase of the calcium in the myoplasm. The process is characterized by a state of sudden and intense hypermetabolism, with increase in the production of heat and great consumption of oxygen.

The anomaly seems to be related to genetic mutations in the receiver that regulates the concentration of calcium in the muscular cell, called rianodine. That modified code was mapped on chromosome 19.

The diagnosis of the Malignant Hipertermia crisis is clinical and is based in the presence of sudden and intense increase in body temperature, severe hydro-electrolytic disturbances and acid-base, features that, if not treated in proper time, lead to the patient's death.

The therapeutic procedures include oxygenation with an inspired fraction of 1 and the administration of sodic dantrolene, cooling procedures and correction of the acid-basic deviations.

The conclusive diagnosis is accomplished with the test of "in vitro" muscular contraction, in the presence of halothane and/or caffeine.

The differential diagnosis includes the hypermetabolism situations (thyrotoxicosis, feocromocitoma, infection, reaction to drugs, Neuroleptic Malignant Syndrome) and

factors secondary to inadequate ventilation (pulmonary edema, bronchial spasm, breathing obstruction, flaws in the anesthesia circuit).

Santa Catarina's patients who were referred to undergo the conclusive diagnosis showed positive results of 54%.

The clinical case recorded here is related to a fifteen-year-old youth who developed a crisis of Malignant Hyperthermia, without a previous history suggestive of the disease and without signs of neuromuscular disturbances. The remarkable characteristics were the muscular rigidity, the hypercapnia and the fever. The description points out that provided Malignant Hyperthermia is diagnosed and treated appropriately, the chances of survival are larger.

**TCC**  
**UFSC**  
**CC**  
**0290**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC CC 0290**

**Autor: Coral, Volnei**

**Título: Hipertemia maligna : revisão da**



972811254

Ac. 253112

Ex.1 UFSC BSCCSM